

**University of Groningen**

## **The role of epithelial-fibroblast communication in asthma and COPD**

Osei, Emmanuel

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Osei, E. (2017). *The role of epithelial-fibroblast communication in asthma and COPD* ([Groningen] ed.). [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

### **Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

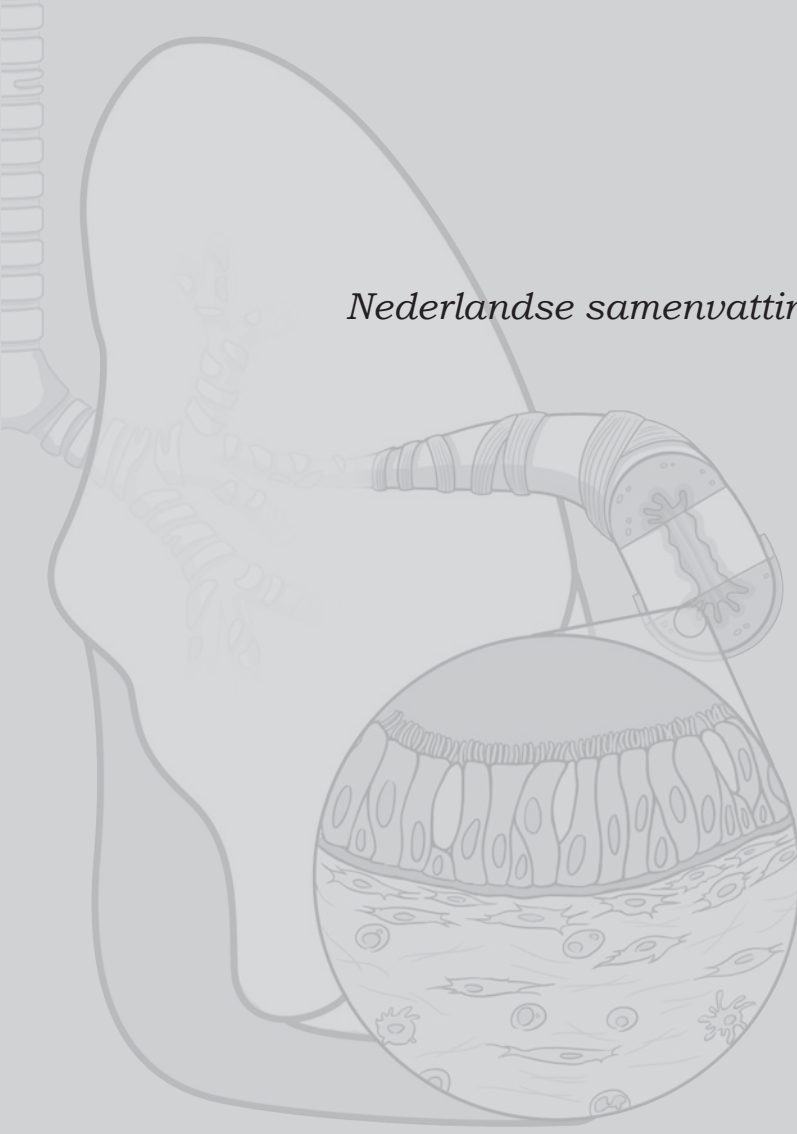
### **Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# Chapter 8

*Nederlandse samenvatting/ Dutch summary*



"Denkyem" (Crocodile)  
Adinkra symbol for adaptability

## Dutch Academic Summary (Summary Thesis)

Astma en COPD zijn beide chronische longziekten waarvan op dit moment geen genezing mogelijk is. Deze ziekten zijn verantwoordelijk voor vele ziekenhuisopnamen en toegenomen mortaliteit hetgeen mondiaal een ernstige economisch-maatschappelijke belasting vormt. Er is derhalve een dringende behoefte aan nieuwe geneesmiddelen of behandelingen die de ernst en progressie van deze ziekten kunnen beïnvloeden. Beide ziekten hebben ontsteking en fibrosering (vernaauwing door toename van bindweefsel) van de luchtwegen als belangrijk kenmerk. Het is derhalve van groot belang de processen die verantwoordelijk zijn voor deze structurele veranderingen in de luchtwegen, die bijdragen aan de ontwikkeling en progressie van astma en COPD, nader te bestuderen. Twee belangrijke celtypen in de luchtwegen die hierbij betrokken zijn, zijn het luchtweg epitheel en de fibroblasten in de luchtwegwand. Het luchtweg epitheel bekleedt de luchtwegen, is belangrijk bij de afweer en onder andere preventie van infecties, en werkt nauw samen met de onderliggende cellen, m.n. fibroblasten. De fibroblasten vormen een deel van het bindweefsel met daarbij ook een belangrijke rol in de productie van matrixeiwitten en de regulatie van homeostase van het bindweefsel met name bij weefselherstel na schade. De communicatie tussen epitheelcellen en fibroblasten wordt geacht een belangrijke rol te spelen in de homeostase van het bindweefsel en ontstekingsprocessen in de normale luchtwegwand. Hieruit voortvloeiend was de hypothese dat een verstoorde samenwerking tussen luchtwegepitheel en fibroblasten in de luchtwegen verantwoordelijk is voor de chronische ontsteking en bindweefselveranderingen die onderliggend zijn aan de pathogenese van zowel astma als COPD.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we de ontwikkeling van een celweekmodel om de communicatie tussen epitheelcellen en fibroblasten in de luchtwegen te bestuderen. Een van onze bevindingen was dat de productie van een ontstekingseiwit, het interleukine-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), door epitheel belangrijk is in de regulatie van de productie van andere ontstekingseiwitten en matrixeiwitten door longfibroblasten. Bij blootstelling van luchtweg epitheel aan sigarettenrook, de belangrijkste risicofactor voor COPD, werd meer IL-1 $\alpha$  geproduceerd, met als gevolg ook meer productie van ontstekingseiwitten door long fibroblasten. IL-1 $\alpha$  is een belangrijk regulerend eiwit dat betrokken is bij de bescherming van de luchtwegen tegen invloeden van buitenaf. In astma en COPD kan IL-1 $\alpha$  echter geproduceerd worden in hoge concentraties met als gevolg dat de normale regulatie verstoord wordt en dat er schade ontstaat aan de luchtwegwand met evt fibrosering als gevolg. In het onderzoek beschreven in dit proefschrift bleek dat het luchtweg epitheel in astma en COPD bij weefselherstel en ook na blootstelling aan sigarettenrook veel meer IL-1 $\alpha$  produceert dan het luchtweg epitheel bij gezonde mensen. Deze grote hoeveelheden IL-1 $\alpha$  zetten een cascade in werking met productie van andere ontstekingseiwitten zoals 'thymic stromal lipoprotein' (TSLP), 'granulocyte-monocyte colony stimulating factor' (GM-CSF), IL-8 en IL-6 door fibroblasten. De toegenomen productie van deze ontstekingseiwitten speelt een belangrijke rol in de toegenomen ontstekingsreactie die bijdragend is aan het ziekteproces bij astma en COPD. In astma wordt met name de toename in TSLP en GM-CSF geacht betrokken te zijn bij het aantrekken van twee belangrijke typen ontstekingscellen naar de long, namelijk T-helper-2 cellen en eosinofiele granulocyten, en daarbij ook het in stand houden van de ontsteking door deze cellen. In COPD draagt de toegenomen IL-8 productie bij aan het aantrekken van neutrofiele granulocyten naar de

longen. Deze neutrofielen dragen ook bij aan het ziekteproces in COPD.

Omdat IL-1 $\alpha$  een belangrijke regulator is van ontstekingsreacties zijn er verschillende manieren waarop het lichaam de activiteiten van deze regulator onder controle houdt. Een van deze manieren is via een belangrijk type regulatie molecuul, genaamd micro-RNA. Zo voorkomen de micro-RNAs miR-149 en miR-146a-5p overmatige activiteit van IL-1 $\alpha$ . In dit proefschrift werd aangetoond dat IL-1 $\alpha$ , geproduceerd door normaal luchtweg epitheel, enerzijds een toename veroorzaakt van ontstekings eiwitten zoals IL-8 maar anderzijds ook de productie van miR-146a-5p induceert in long fibroblasten, welke de productie van IL-8 dan weer afremt en functioneert als een intern beschermingsmechanisme.

Aansluitend hierbij vonden we in **hoofdstuk 4** dat na IL-1 $\alpha$  stimulatie het miR-146a-5p in mindere mate werd geproduceerd in longfibroblasten van COPD-patiënten in vergelijking met gezonde fibroblasten. Deze verminderde inductie van miR-146a-5p was geassocieerd met een genetische variatie in longfibroblasten in COPD-patiënten, namelijk met het single nucleotide polymorfisme (SNP) rs2910164 in het miR-146a-5p gen. Deze bevinding laat zien dat in COPD er niet alleen een toegenomen productie is van IL-1 $\alpha$  door het luchtweg epitheel na sigarettenrook blootstelling maar dat de hieruit voortkomende toegenomen stimulatie van fibroblasten ook niet adequaat onder controle is vanwege de verminderde inductie van miR-146a-5p. Het interne beschermingsmechanisme door miR-146a-5p lijkt dus verstoord in de COPD fibroblasten. Hoewel wij zelf niet hebben nagegaan of dit ook het geval is in astma, hebben andere onderzoekers laten zien dat de afgenomen productie van een ander micro-RNA, miR 570-3p eveneens toename van productie van ontstekings eiwitten tot gevolg heeft. Deze eiwitten zoals IL-8, CCL2, IL-6 en TNF- $\alpha$  zijn alle betrokken in het ontstekingsproces zoals dat wordt gezien in de luchtwegen van astma patiënten.

Naast het effect op de productie van ontstekings eiwitten, beïnvloedde de productie van IL1 $\alpha$  door het luchtweg epitheel ook de productie van bindweefsel eiwitten door long fibroblasten. In ons modelsysteem leidde de toegenomen productie van IL-1 $\alpha$  door normaal luchtweg epitheel tot een afname in de productie van matrix eiwitten door long fibroblasten en ook in een verminderde productie van TGF $\beta$ , een belangrijk regulatie molecuul bij bindweefselvorming. Deze bevinding suggereert dat IL-1 $\alpha$  in astma en COPD mogelijk een rol speelt in een poging om luchtwegwand fibrose te voorkomen of beperken. Dit laat zien dat de balans tussen activiteit van IL-1 $\alpha$  en de activiteit van TGF $\beta$  waarschijnlijk belangrijk is in de pathogenese van astma, hetgeen met verder onderzoek nagegaan zal moeten worden.

Naast de verschillen in hoeveelheid matrix eiwit die door long fibroblasten geproduceerd wordt, hebben we ook bestudeerd hoe IL-1 $\alpha$  invloed kan hebben op het vermogen van fibroblasten om tot een juiste conformatie en structuur van matrix eiwitten te komen in de long. Een belangrijk matrix eiwit en wel het meest aanwezige structurele eiwit in de longen is collageen. In dit proefschrift hebben we aangetoond dat IL-1 $\alpha$  in COPD een remmend effect heeft op de luchtweg fibroblasten om collageenvezels op normale wijze te structureren, wat daarmee leidde tot een toename in ongestructureerde collageenvezels. Dit effect werd veroorzaakt doordat IL 1 $\alpha$  de aanmaak het enzym lysyl-oxidase (LOX) remt. Dit enzym is cruciaal voor een goede crosslinking van collageenvezels.

In **hoofdstuk 5** vonden we bij astmapatiënten meer IL-1 $\alpha$  productie door luchtweg epitheelcellen vergeleken met normale personen. Ook bleek dat IL-1 stimulatie in fibroblasten van

astma patiënten leidde tot productie van meer ontstekingseiwitten en meer ongestructureerde collageenvezels dan fibroblasten van normale personen. In **hoofdstuk 6** werd longweefsel van patiënten met astma en controle personen vergeleken met innovatieve beeldvormende technieken. Hier werd een toegenomen depositie van het matrixeiwit collageen gevonden in de luchtwegen van astmapatiënten vergeleken met controles, met ook hier een sterke toename in ongestructureerde collageenvezels.

Concluderend heeft het onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift geleid tot meer inzicht in de samenwerking tussen het luchtwegepitheel en de fibroblast en de rol van IL-1 $\alpha$  en miRNA-146a-5p als “master-regulators” in het ontstaan en persisteren van de chronische ontsteking en fibrosering van de luchtwegen in astma en COPD. Deze bevindingen bieden nieuwe aanknopingspunten voor het ontwikkelen van geneesmiddelen die de chronische ontsteking en fibrosering van de luchtwegen in astma en COPD kunnen bestrijden.